

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-108877

(43)Date of publication of application : 20.05.1987

(51)Int.Cl.

C07D337/14

(21)Application number : 60-248112

(71)Applicant : NIPPON CHEMIPHAR CO LTD

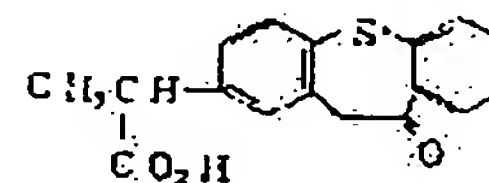
(22)Date of filing : 07.11.1985

(72)Inventor : MAZAKI MITSUO
MORIFUJI NAOYA
TAKEDA HIROMITSU(54) PURIFICATION OF 2-(10,11-DIHYDRO-10-OXODIBENZO(B,F)-THIEPIN-2-YL)
PROPIONIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To readily obtain the titled high-purity compound usable for medicines without column chromatographic treatment or repetition of recrystallization, by converting the titled compound into a crystal salt of an organic amine and recrystallizing or heating the resultant salt in an organic solvent.

CONSTITUTION: A compound expressed by the formula is reacted with an organic amine, e.g. diethylamine or a-naphthylamine, in an equimolar amount in an organic solvent and preferably crystallized to give a crystalline amine salt of the compound expressed by the formula, which is then dissolved in an organic solvent while heating, cooled, suspended in a smaller amount of an organic solvent than that in recrystallization and refluxed while heating to afford the high-purity amine salt. A strong acid is then reacted with the resultant amine salt to liberate the compound expressed by the formula and crystals are deposited from a mixture of a water-soluble organic solvent with water to give the aimed high-purity compound expressed by the formula.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月20日

C 07 D 337/14

7822-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン
-2-イル)プロピオン酸の精製法

⑯ 特 願 昭60-248112

⑰ 出 願 昭60(1985)11月7日

⑱ 発 明 者 真 崎 光 夫 千葉市真砂5-11-6
 ⑱ 発 明 者 森 藤 直 哉 久喜市下早見1133-29
 ⑱ 発 明 者 武 田 裕 光 三郷市彦川戸1丁目170
 ⑰ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

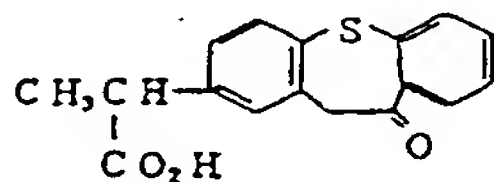
明 細 書

1. 発明の名称

2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸の精製法

2. 特許請求の範囲

一般式(I)



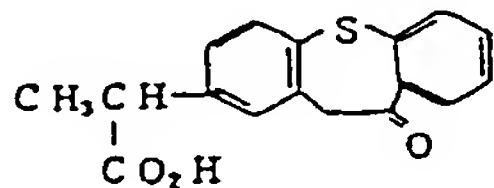
(I)

で表わされる2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸を有機アミンの結晶性塩となし、再結晶あるいは有機溶媒と加熱することによって高純度の2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸を得る方法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、一般式(I)



(I)

で表わされる2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸の精製法に関する。

[従来の技術及びその問題点]

2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸(I)はすぐれた抗炎症作用並びに鎮痛作用を有し医薬品として有用である。

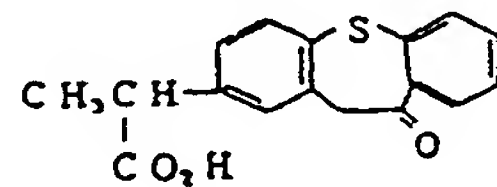
従来、この化合物(I)を製造する方法としては5-(1-カルボキシエチル)-2-フェニルチオフェニル酢酸をポリリン酸で閉環し、再結晶して化合物(I)を得る方法等が知られている(特開昭57-171991,特開昭57-106673)。

しかしながら、前記の方法で製造した化合物(I)には、ごく微量の不純物が含まれており医薬品として供給するには、さらにカラムクロマトグラフィー処理あるいは再結晶を繰り返して純度を向上させる必要がある。

[問題点を解決するための手段]

本発明者らはかかる状況において2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸(I)の精製法について鋭意研究を重ねた結果、従来の方法の問題点を解決した工業的かつ経済的に有利な精製法を見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式(I)



(I)

で表わされる2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベン

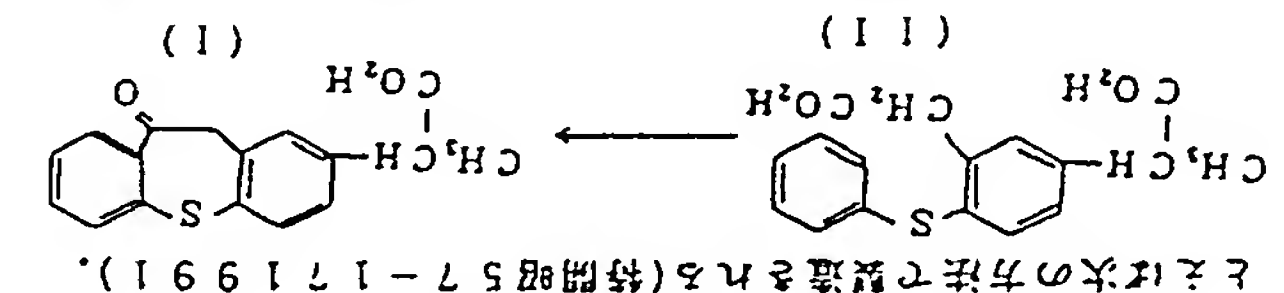
【実施例】
参考例の方法で得た2-(10,11-ジエフロ-10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸(以下化合物Aと略す)(89.51g,0.30mol)を7セトン(435ml)に懸濁させジエチルアミン(21.94g,0.30mol)を7セトン(150ml)と共に加え溶液となす。化合物A・ジエチルアミン塩の種結晶を加え室温で1時間攪はんする。析出した結晶をろ取し、

から、不純物の総量は1%以下であった。
精製場所 CS-900型 プロトスキャナ-のレーゾ面積
たようにごく微量の不純物が検出された。7セトン(150ml)に示
(A=254nm),スボット量 150μg)を示す。第1図に示
展開溶媒 クロホルム・ノタノール(10:1), 検出 UV
の薄層クロマトグラム (薄層板 蛍光剤入シリカゲル薄層板,
10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸
第1図に上記方法で得られた 2-(10,11-ジエフロ-
73%)。

2-(10,11-ジエフロ-10-オキソジベンゾ[b,1]チエ
ピン-2-イル)プロピオン酸を微黄色結晶として得た(収率
73%)。
第1図に上記方法で得られた 2-(10,11-ジエフロ-
10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸
の薄層クロマトグラム (薄層板 蛍光剤入シリカゲル薄層板,
展開溶媒 クロホルム・ノタノール(10:1), 検出 UV
の薄層クロマトグラム (薄層板 蛍光剤入シリカゲル薄層板,
10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸
第1図に上記方法で得られた 2-(10,11-ジエフロ-
73%)。

温縮し再結晶することにより製造される。
本発明方法において化合物(1)を結晶性7-ミン塩となす方法
は、化合物(1)に対し当モルの有機7-ミンを有機溶媒中で作用
させ、好ましくは晶析させることにより行なわれる。有機7-ミ
ンとしてはジエチル7-ミン、ジイソプロピル7-ミン、シクロヘ
キシル7-ミン、オーナフチル7-ミン等が挙げられる。化合物
(1)の結晶性7-ミン塩の再結晶の方法は常法すなわち適当な有

すなわち、化合物(1)に対し4-6倍量のポリリン酸及び
4-6倍量(容量倍)の塩化ノチレン、1,2-ジクロエタン、
クロホルムの如きハロゲン化溶剤あるいはベンゼン、トルエ
ン、キシレンの如き芳香族系溶剤を加え3-6時間かけて40
-60℃で反応させた後、反応混合物を水で処理し、有機層を
温縮し再結晶することにより製造される。



本発明方法における精製すべき化合物(1)は、公知の方法な
るものである。
ノ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸を得る方法を提供す
する高純度の2-(10,11-ジエフロ-10-オキソジベン
ゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸を有機7-ミンの結晶
性塩となし、再結晶あるいは有機溶媒と加熱することと特電と

機溶媒に7-ミン塩を加熱溶解させ冷却後析出した結晶をろ取る
ことにより行なわれる。加熱溶解にかえて再結晶時より少量の
有機溶媒と7-ミン塩の混合物を懸濁状態で1-5時間加熱還流
させてもよい。有機溶媒としてはノタノール、エタノール、イ
ソプロパノール、7セトン、エーテル等の有機溶媒の単独又は
混合物が挙げられるが、たとえばジエチル7-ミン塩-7セトン、
ジイソプロピル7-ミン塩-イソプロパノール、シクロヘキシル
7-ミン塩-ノタノールの組み合わせが好ましい。化合物(1)
の結晶性7-ミン塩を化合物(1)となす方法は水溶液中7-ミン塩
に塩酸等の強酸を作用させ化合物(1)を遊離させた後7セトン
等の水溶性有機溶媒と水の混合物から化合物(1)の結晶を析出
させることにより行なわれる。
【本発明の効果】
本発明の方法によればカラムクロマトグラフィーあるいは化
合物(1)の再結晶を繰り返す方法を用いることなく医薬品とし
て有用である2-(10,11-ジエフロ-10-オキソジベン
ゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピオン酸(1)を簡便に高純
かつ収率よく精製することができ、従って、本発明方法は工
業的かつ経済的に有利な精製法である。
【参考例】
5-(1-カルボキシエチル)-2-フェニルチオ酢酸(15
8g,0.5mol)をポリリン酸(632g)の塩化ノチレン(632

特開昭62-108877(2)
図で明らかに不純物は検出されなかった。
UV(A=254nm),スボット量 150μg)を示す。第2
薄層板,展開溶媒 クロホルム・ノタノール(10:1),検出
オキソジベンゾクロマトグラム (薄層板 蛍光剤入シリカゲル
フロ-10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロピ
第2図に本発明方法を用いて精製した2-(10,11-ジエ
フロ-10-オキソジベンゾ[b,1]チエピン-2-イル)プロ
ピオン酸を白色-微黄色結晶として69.12g得た。
×3)で洗浄し、室温で減圧乾燥して高純度の2-(10,11-
滴下した。析出した結晶をろ取し、7セトン-水(1:2)(70
た。次に、濃しく攪はんしながら水(400ml)を30分かけて
た後、この溶液に水(106ml)続いて化合物Aの種結晶を加え
れを7セトン(210ml)に溶解させ、不溶物をろ過して除去し
し、水洗(200ml×2)することにより微黄色固体を得た。こ
HCl(350ml)を加え30分間攪はんを続けた。これをろび
の結晶を冷水(490ml)に溶解させ、攪はん下米冷した2N-
A・ジエチル7-ミン塩を微黄色結晶として87.53g得た。こ
晶をろ取し7セトン続いてヘキサンの洗浄後、乾燥して化合物
を室温まで冷却し、室温でさらに1時間攪はんを続けた。結
μ)に懸濁させ、攪はんしながら2時間加熱還流した。懸濁液
を結晶として98.85gを得た。この結晶を7セトン(395
7セトン続いてヘキサンの洗浄し化合物A・ジエチル7-ミン塩

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は、それぞれ参考例及び実施例で得られた2-(10,11-ジヒドロ-10-オキソジベンゾ[b,f]チエピン-2-イル)プロピオン酸の薄層クロマトグラムを示す。

出願人 日本ケミファ株式会社

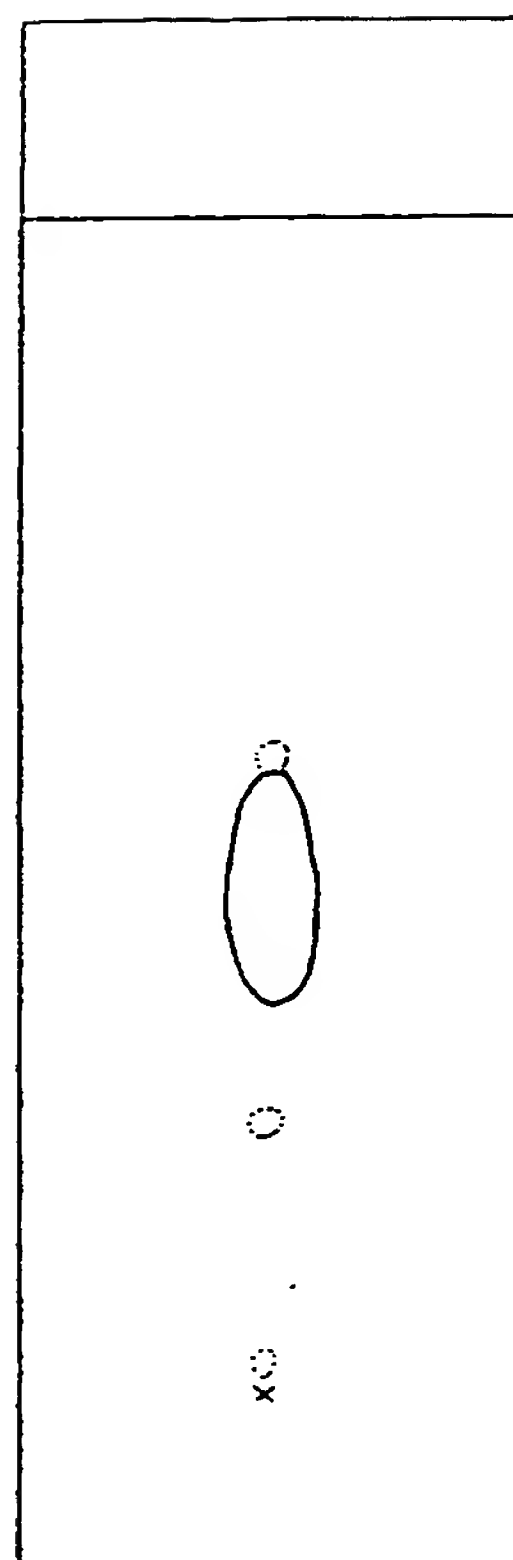


図 1

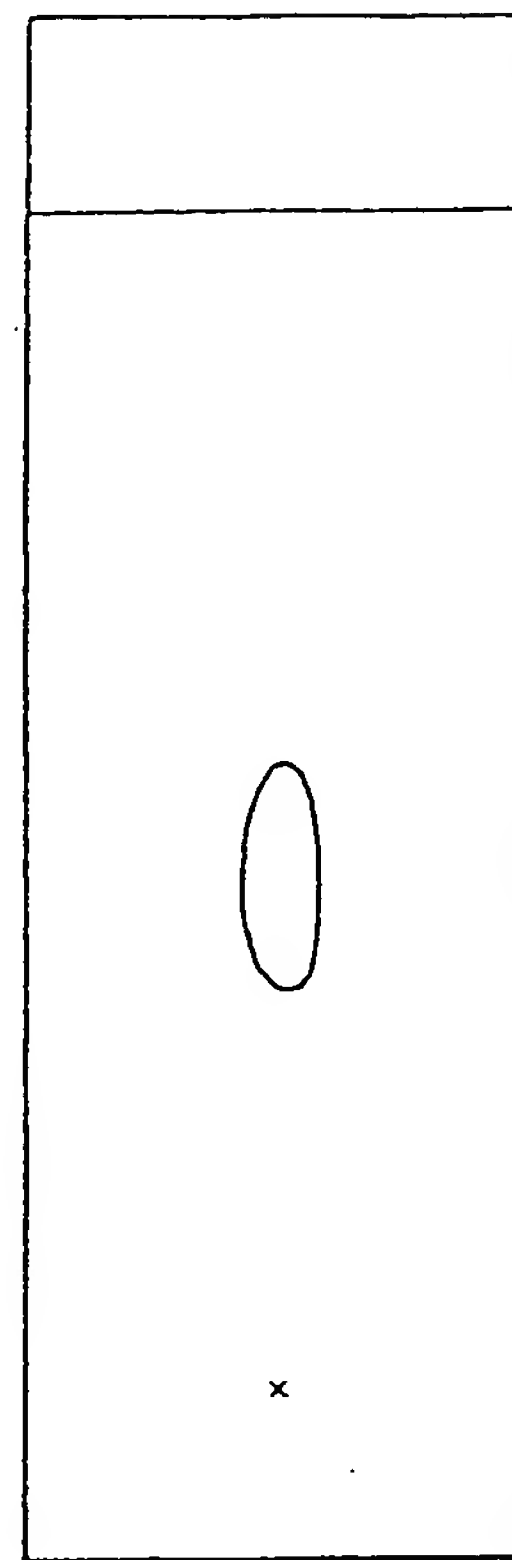


図 2